ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:201711.00575v1

1 氨基酸供给与内分泌互作调控乳蛋白合成的研究进展

2 徐连彬　林雪彦　胡志勇　王　云　王中华*

3 （山东农业大学动物科技学院，泰安 271018）

4 摘　要：限制性氨基酸研究是泌乳奶牛研究的一个热点之一，关于其影响乳蛋白合成途径而
5 进行的一系列体内外研究表明：底物效应可能不是主要原因，更重要的是氨基酸及其构成作
6 为信号因子对神经内分泌和细胞内信号通路的影响。本文从乳蛋白合成的影响因素入手，概
7 括了氨基酸供给、激素分泌及二者相互作用对乳蛋白合成的调节，以期为阐明氨基酸供给影
8 响乳蛋白合成的途径提供一定理论参考。

9 关键词：氨基酸；内分泌；互作调控；乳蛋白合成；研究进展

10 中图分类号：S852.2　　文献标识码：A　　文章编号：

11 氨基酸供给包括氨基酸种类、比例和水平 3 个方面，其对乳蛋白合成有重要的影响。有
12 关改变必需氨基酸(EAA)供给影响乳蛋白产量的试验已证实了这一点[1–2]。传统的氨基酸营
13 养理论用“木桶原理”来解释氨基酸构成对乳蛋白合成的影响。该理论认为，相对于需要量供
14 给最为短缺的 EAA 在补充到一定水平前，补充其他氨基酸没有效果。事实上，无论在生长
15 动物还是泌乳动物上，均发现存在“共限制”氨基酸现象，即补充不同 EAA 均促进了乳蛋白
16 的合成，从而证实了该理论的局限性[3–5]。与生长动物不同，泌乳反刍动物对单一 EAA 供给
17 变化响应不敏感。Bequette 等[6]发现，奶山羊真胃灌注混合氨基酸中缺失组氨酸(His)，其动
18 脉浓度下降了近 90%，而乳蛋白产量却变化不显著。尽管如此，作为构成乳蛋白的基本单
19 位，氨基酸的底物功能仍然不能忽视。Appuhamy 等[7]观察到，蛋氨酸(Met)和苏氨酸(Thr)
20 不影响乳腺上皮细胞内的信号途径，但影响酪蛋白合成速度，其作用途径可能是底物效应。
21 Eif 等[8]研究表明，限制单一 EAA 供给量，所限制 EAA 的细胞内受体 tRNA 载荷可降至零，
22 而其他氨基酸的受体 tRNA 仍满载荷，各密码子的翻译速度因可利用底物数量的变化出现很
23 大差异。乳腺氨基酸代谢研究表明，单一 EAA 缺乏可以通过提高乳腺血流量(MBF)和缺乏
24 EAA 的乳腺提取效率来增加对乳腺组织的供应[6]。因此，限制性氨基酸乳腺供给量减少可

收稿日期：2016-03-03
基金项目：国家自然科学基金面上项目（31372340）
作者简介：徐连彬（1988—），男，山东莒南人，博士研究生，从事反刍动物营养与生理研究。E-mail: lbxu0814@163.com
*通信作者：王中华，教授，博士生导师，E-mail: zhwang@sdau.edu.cn

chinaXiv:201711.00575v1

25 能不是引起乳蛋白产量下降的主要原因，已有的研究表明存在 2 种其他的途径。一是氨基酸
26 供给影响乳腺上皮细胞内调节蛋白质合成的信号通路，主要包括：1)哺乳动物雷帕霉素靶蛋
27 白(mammalian target of rapamycin,mTOR)通路。细胞氨基酸营养改善信号刺激该途径对核糖
28 体 S6 蛋白激酶 1(ribosomal protein S6 kinase 1,rpS6K1)和真核细胞翻译启动因子 4E 结合蛋白
29 1(eukaryotic translation initiation factor 4E binding protein 1,4EBP1)的磷酸化，从而促进胞内蛋
30 白质合成的翻译过程[9]。2)整合应激(integrated stress response,ISR)网络。细胞氨基酸营养不
31 足时，增加的空载 tRNA 刺激真核细胞翻译启动因子 2(eukaryotic translation initiation factor
32 2,eIF2)的磷酸化，从而抑制胞内蛋白质合成的翻译起始[10]。二是限制或增加 EAA 供给引起
33 血浆激素浓度的变化，后者可通过组织代谢、细胞增殖和转录翻译等多个水平调控乳蛋白合
34 成。一个比较一致的规律是限制单一或一组 EAA 供给，血浆胰岛素(INS)和胰高血糖素(GLN)
35 浓度同时升高。2006—2012 年发表的 6 个相关研究都观察到了这一现象[1,11–15]。因此，内分
36 泌变化是影响乳蛋白合成的重要因素，EAA 供给–内分泌变化–乳蛋白合成是一个值得关注
37 的 EAA 供给影响乳蛋白合成的途径，本文将对与此相关的研究进行综述。

38 1 氨基酸供给对内分泌激素的影响及作用途径

39 泌乳奶牛的下丘脑–垂体系统及乳腺细胞分泌的激素影响体内游离氨基酸的利用，反之
40 游离氨基酸也可能对神经内分泌系统产生反馈性调节。陈智梅[16]根据氨基酸平衡指数调整
41 培养基中 Met、赖氨酸(Lys)和亮氨酸(Leu)的比例，结果发现不同氨基酸模式影响离体乳腺
42 组织中激素的合成与分泌。体外一系列的 EAA 灌注试验支持这一结论，例如：静脉灌注分
43 别缺失 Met、Lys、His 和支链氨基酸(BCAA)的混合氨基酸显著改变了泌乳奶牛血浆中几种
44 激素的浓度[1]；小鼠腹腔注射精氨酸(Arg)后，INS 和 GLN 的分泌量均显著增加[12]。由此看
45 出，激素分泌的刺激效果与氨基酸种类存在一定的关系。Kuhara 等[17]通过绵羊静脉灌注试
46 验发现，酸性氨基酸主要促进生长激素(GH)的分泌，中性直链氨基酸主要促进 INS 和 GLN
47 的分泌，而 BCAA 趋于抑制 GLN 的分泌。除作用于分泌外，氨基酸还能影响激素的组织敏
48 感性及其受体的表达。Xiao 等[18]发现，BCAA 缺乏可以提高肝脏 INS 的敏感性。EAA 缺乏
49 未必影响血浆 GH 和胰岛素样生长因子Ⅰ(IGF-Ⅰ)的浓度，但可以影响肝细胞 GH 和 IGF-I
50 受体的表达[19]。

51 无论是缺失还是增加 EAA，均可引起氨基酸的不平衡，因而可能是氨基酸不平衡而非

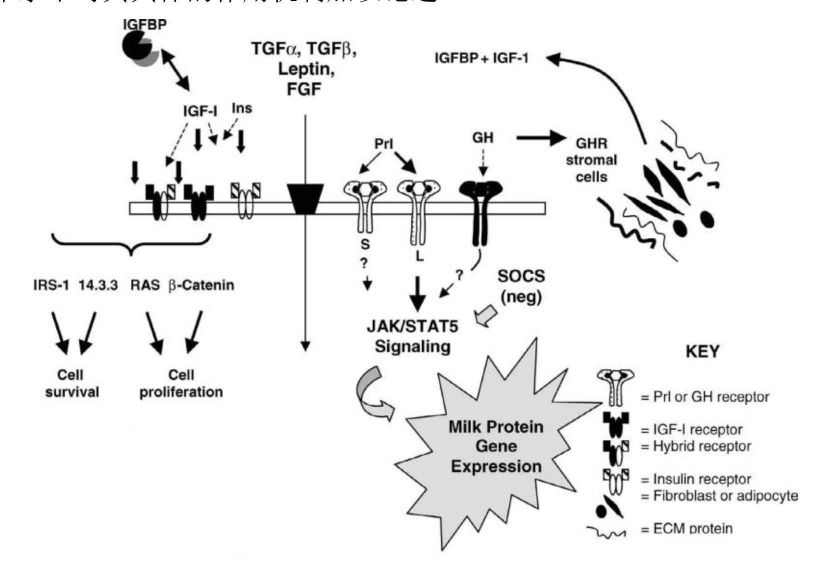
chinaXiv:201711.00575v1

52 单一氨基酸信号刺激了激素的分泌。关于氨基酸调节激素分泌机制的报道较少，根据前人的
53 研究结果概括如下：首先，某些特殊氨基酸本身作为底物参与小分子质量激素的合成。酪氨
54 酸(Tyr)和苯丙氨酸(Phe)是肾上腺素和甲状腺激素合成的前体。其次，氨基酸可能通过细胞
55 内信号途径直接调节激素的分泌。研究表明氨基酸混合物对 INS 分泌的刺激作用 50%以上
56 通过谷氨酰胺(Gln)来实现，其胞内信号途径为环磷酸腺苷–蛋白激酶 A(cyclic adenosine
57 monophosphate-protein kinase A,cAMP-PKA)通路[20-21]。马秀玲[22]指出，Arg 可以在转录和翻
58 译水平对肝脏 IGF-Ⅰ的合成进行调节，涉及的可能环节包括转录速率、核–胞浆运输以及转
59 录后的加工修饰。Xiao 等[18]发现，BCAA 缺乏通过 mTOR 和腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine
60 monophosphate activated protein kinase,AMPK)通路增加肝脏中 INS 的敏感性。在组织细胞感
61 受氨基酸信号的过程中，氨基酸载体可能起到关键的作用，即所谓的“转运感受
62 子”(transceptor)[23]，如 Leu 等中性氨基酸载体可与胞内 mTOR 通路发生交互作用而传递信号
63 [24]。最后，单一氨基酸或氨基酸平衡可能通过血浆代谢物间接发挥调节作用。王建发[25]体
64 外培养奶牛垂体细胞时发现，Arg 通过生成一氧化氮(NO)促进胞外 Ca^{2+}内流，从而调节 GH
65 的分泌；Tyr 通过生成多巴胺并以自分泌或旁分泌的方式抑制催乳素(PRL)的分泌。与外源
66 灌注速率增加相比，肝脏对 EAA 的利用速率增幅更大，其糖异生的代谢产物葡萄糖对 INS
67 和 GLN 的分泌具有直接的刺激作用[26-27]。此外，有研究报道氨基酸供给可能通过增加肠道
68 细胞分泌胃饥饿素(ghrelin)来促进 INS 和 GH 的分泌[11]。ghrelin 是一种由胃黏膜内分泌细胞
69 分泌的脑肠肽，当其与 GH 分泌细胞膜表面的生长激素促分泌物受体(growth hormone
70 secretagogue receptor,GHSR)结合后激活蛋白激酶 C(protein kinase C,PKC)并提高核内环磷腺
71 苷效应元件结合蛋白(cAMP response element binding protein,CREB)的磷酸化水平，后者与
72 *GH* 基因的启动子区特异性结合后促进 *GH* 基因的转录[28]。

73 2 内分泌激素对乳蛋白合成的影响及作用途径

74 Cant 等[29]对乳腺氨基酸代谢的相关研究进行了综述，并指出：乳蛋白合成速度决定于
75 动物的生理状态、营养状况和挤奶制度，而非胞外氨基酸浓度。大量数据证实，泌乳奶牛体
76 内存在一系列针对氨基酸缺乏而优先满足泌乳的机制，其中内分泌系统是一个重要的方面。
77 综合以往的研究结果，我们发现激素对乳蛋白合成的调控是在细胞、组织、器官和机体各个
78 层次的集成调控，其具体途径可能包括：1)调节机体代谢并促进营养物质向乳腺的分配。奶

79 牛机体自身存在营养调控功能，当氨基酸缺乏时，其可以通过协调分配在一定时间内保持稳
80 态。激素在维护机体这一功能方面起到非常重要的作用。吴慧慧等[30]指出，反刍动物泌乳
81 期营养分配的主要调节因子是激素，其影响稳态信号应答的机制可能包括改变组织受体及其
82 动力学、细胞内信号传导体系及生化通路中关键酶的表达和活性；此外，不同组织在氨基酸
83 补偿调控这一过程中可以相互协调，共同促进营养物质向乳腺的转移。2)促进乳腺的发育并
84 维持泌乳过程。3)调节氨基酸载体的表达和活性[31]。4)促进乳蛋白合成相关基因的转录和翻
85 译，如图 1 所示。下面以 PRL、INS、IGF-I、GH 和 GLN 为例，从分子、细胞、组织、器
86 官和机体多个水平对其具体的作用机制加以论述。



87
88 IGFBP：胰岛素样生长因子结合蛋白 insulin-like growth factor binding protein；TGFα：转化生长因子 α
89 transforming growth factor α；TGFβ：转化生长因子 β transforming growth factor β；Leptin：瘦素；FGF：纤
90 维母细胞生长因子 fibroblast growth factor；stromal cells：基质细胞；IRS-1：胰岛素受体底物 1 insulin receptor
91 substrate 1；RAS：大鼠肉瘤蛋白 rat sarcoma protain；β-Catenin：β–连环蛋白；Cell survival：细胞存活；
92 Cell proliferation：细胞增殖；SOCS：细胞信号因子抑制因子 suppressors of cytokine signaling；JAK/STAT5
93 Signaling：Janus 激酶/信号转导与转录激活子 5 信号；Prl：催乳素 prolactin；GH：生长激素 growth
94 hormone；Milk Protein Gene Expression：乳蛋白基因表达；KEY：图例；Prl or GH receptor：催乳素或生长
95 激素受体；IGF-Ⅰ receptor：胰岛素样生长因子Ⅰ受体；Hybrid receptor：混合受体；Insulin receptor：胰岛
96 素受体；Fibroblast or adipocyte：纤维母细胞或脂肪细胞；ECM protain：细胞外基质蛋白 extracellular matrix
97 proteins。

98 图 1 IGF-Ⅰ、PRL、GH 和其他生长因子对奶牛乳腺上皮细胞的作用

99 Fig.1 Actions of IGF-I, PRL ,GH and selected growth factors in a bovine mammary epithelial cell[42]

100 2.1 PRL

101 PRL 是由腺垂体催乳素细胞合成并分泌的一类单链多肽类蛋白激素，由 199 个氨基酸

chinaXiv:201711.00575v1

chinaXiv:201711.00575v1

102 组成，广泛分布于垂体以外的组织器官。PRL 在发动并维持泌乳、刺激乳腺生长发育和促
103 进乳蛋白合成方面具有十分重要的作用。杨建英等[32]发现，泌乳奶牛乳蛋白含量增加的同
104 时会伴随着血浆 PRL 浓度的升高。添加 PRL 显著提高了离体奶牛乳腺上皮细胞的乳蛋白分
105 泌量[33]。Boutinaud 等[34]采用 PRL 抑制剂处理泌乳奶牛，发现 κ–酪蛋白和 PRL 受体(*PRLR*)
106 的 mRNA 表达丰度均显著下降。

107 PRL 调控乳蛋白合成的机理可能有以下几个方面：一是 PRL 促进乳腺发育并影响泌乳
108 的维持。妊娠末期，PRL 通过增加基因转录和延长 mRNA 寿命控制小叶腺泡的发育及小叶
109 上皮细胞的增殖[35]。参与调控该过程的是细胞内丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated
110 protein kinase,MAPK)信号通路。喹高利特，一种 PRL 抑制剂，可以显著降低泌乳高峰期奶
111 牛的产奶量[36]。这可能与 PRL 功能抑制阻碍了乳腺上皮细胞的增殖，使正常泌乳细胞数减
112 少有关。二是 PRL 与受体结合后通过胞内磷脂酰肌醇 3 激酶–丝氨酸/苏氨酸激酶
113 (phosphatidylinositol 3 kinase-serine/threonine kinase,PI3K-Akt)通路和 Janus 激酶-信号转导与
114 转录激活子 5(Janus kinases-signal transducer and activator of transcription 5,JAK-STAT5)通路
115 诱导乳蛋白基因的转录[37]。PRLR 是具有细胞因子受体超家族结构特性的跨膜蛋白，包括膜
116 外域、跨膜域和胞内域 3 个部分。当 PRLR 与 PRL 结合后发生二聚化，其胞内结构域与酪
117 氨酸激酶进行交叉磷酸化并激活 Janus 激酶(Janus kinases,JAK)和信号转导与转录激活子
118 (signal transducer and activator of transcription,STAT)，后者进入细胞核后与乳蛋白基因上的特
119 定序列相结合，启动基因的转录[38]。三是 PRL 可以调节氨基酸的转运[39]。Lacasse 等[36]发
120 现，PRL 调节 *L*-氨基酸转运载体的活性。研究发现，用 PRL 阻断剂溴隐亭处理泌乳高峰期
121 的大鼠后改变了几种氨基酸的乳腺动静脉浓度差，而且这种差异可被外源性的 PRL 处理所
122 恢复[40]。此外，PRL 与 INS、孕激素、糖皮质激素和雌激素等多种激素存在协同作用，共
123 同调节乳蛋白的合成[41]。

124 2.2 INS

125 INS 是一种由胰脏内胰岛 β 细胞分泌的蛋白质激素，分子质量为 5 808 ku。作为体内唯
126 一降低血糖浓度的激素，其对乳蛋白合成有重要的影响。研究表明，乳蛋白合成的内分泌调
127 控主要是 INS 起作用[42]。Mackle 等[43]采用高胰岛素–正常葡萄糖钳夹技术使血浆 INS 浓度
128 增加 4 倍而血糖浓度维持恒定，并发现乳蛋白产量增加了 15%，若再额外灌注酪蛋白，则

chinaXiv:201711.00575v1

129 乳蛋白产量进一步提高。小鼠静脉灌注 Leu 后，血浆 INS 浓度短暂升高，且这种变化促进
130 了 Leu 诱导的蛋白质合成[44]。Menzies 等[45]通过全基因表达分析筛选出了 28 个受 INS 刺激
131 并与乳蛋白合成直接相关的基因，并证实 INS 在细胞内通过多个水平刺激乳蛋白合成。以
132 上这些结果说明 INS 可以促进乳腺对氨基酸的利用，进一步发挥奶牛的泌乳潜能。
133 关于 INS 促进蛋白质合成的机理可以从 2 个角度加以阐述。细胞分子水平上，INS 通过
134 刺激胰岛素受体底物 1（insulin receptor substrate 1，IRS-I）并借助配体的约束力和磷酸化诱
135 导 INS 受体蛋白位点的生成，进而促进胞内蛋白质的合成[46]。首先，INS 与乳腺上皮细胞
136 上的 INS 受体结合后激活 PI3K-Akt-mTOR 信号通路促进蛋白合成的翻译[47]。mTOR 对下游
137 信号通路的作用具体表现为：刺激 rpS6K1 磷酸化并促进蛋白质翻译的起始和延伸过程[48]；
138 刺激 4EBP1 磷酸化并促进真核生物起始因子 4F(eukaryotic translation initiation factor
139 4F,eIF4F)复合物的形成，进而启动含帽子结构的 mRNA 翻译起始[49]；刺激真核细胞翻译延
140 长因子 2(eukaryotic elongation factor 2,eEF2)磷酸化并促进蛋白翻译的延伸过程[50]。泌乳发动
141 后，乳腺乳蛋白基因 mRNA 表达量稳定，但 *Akt* 基因表达上调，提高了 INS 促进 mRNA 翻
142 译的效率[51]。2)INS 通过 JAK-STAT5 信号通路诱导相关基因的转录[52]。作为一种重要的泌
143 乳信号转导因子，STAT5 可与激素介导和磷酸化的 JAK 信号通路偶联，活化的 STAT 以二
144 聚体的形式进入细胞核内与乳蛋白基因上的启动子结合，启动基因的转录，从而把细胞外信
145 号与基因表达调控直接联系起来[53]。组织器官水平上，INS 通过对机体物质代谢、能量平衡
146 及流向乳腺的底物浓度和转运进行调节，间接影响乳蛋白合成[39]。其中 MBF 的变化是一个
147 重要途径，Mackle 等[43]报道，INS 可以提高 MBF。Cant 等[29]在其综述中认为 MBF 的改变
148 可以解释为乳腺面对机体循环血液中能量底物浓度不足时，尝试恢复细胞内 ATP 平衡的结
149 果。吴慧慧等[30]证实，INS 可以通过增加肝脏葡萄糖的合成满足泌乳的能量需要，从而促进
150 乳蛋白合成。此外，INS 还与其他激素如 GH、PRL 等存在信号转导交叉，共同构成一个信
151 号网络参与调控乳蛋白的合成。
152 2.3 IGF-Ⅰ
153 IGF-Ⅰ是由 GH 诱导靶细胞产生的一种与 INS 有高度同源性的多功能碱性多肽，由 70
154 个氨基酸组成，分子质量为 7.5 ku，是细胞增殖与分化的重要调控因子。循环血液中 95%的
155 IGF-Ⅰ由肝脏分泌，其合成依赖于垂体分泌的 GH 和机体营养状况。IGF-Ⅰ通过与血液中的

156 胰岛素样生长因子结合蛋白（insulin-like growth factor binding protein，IGFBP）结合后被运
157 输到外周组织发挥作用。Rose 等[54]发现，血液中 IGF-Ⅰ浓度通常与泌乳量呈正相关，提示
158 其对乳蛋白合成有一定的促进作用。Prosser 等[55]向泌乳山羊阴外动脉注射 IGF-Ⅰ后发现乳
159 分泌速率提高了 25%。

160 已经证实乳腺组织中存在 IGF-Ⅰ受体，提示其可直接作用于乳腺发挥作用[56]。IGF-Ⅰ
161 调控泌乳的机理可能包括：1)调控乳腺上皮细胞的增殖、分化和凋亡。IGF-Ⅰ可以加快细胞
162 周期进程，促进细胞分裂并刺激细胞的生长[34]。青春期至成熟期的小鼠 *IGF-Ⅰ*基因的过表
163 达促进了乳腺导管分支和腺泡的形成[57]。关于其作用途径，Forsyth 等[58]发现，IGF-Ⅰ以内
164 分泌、自分泌和旁分泌的方式调控细胞的生长与分化。当 IGF-Ⅰ与其受体的 α 亚基结合时，
165 引起 β 亚基的磷酸化并激活下游信号转导通路，包括 PI3K-Akt 和 MAPK 通路[59]。MAPK
166 在静止期细胞处于去磷酸化状态，当 IGF-Ⅰ与其受体结合后解除了 β 亚基上的酪氨酸激酶
167 抑制，促使 MAPK 激活并将信号传递到核内，启动有丝分裂过程[60]。2)促进乳蛋白合成的
168 转录和翻译过程。Burgos 等[61]证实，IGF-Ⅰ通过 PI3K-Akt 通路促进细胞内 mRNA 的翻译，
169 且其作用效果与浓度相关。季昀等[62]向不含血清的奶牛乳腺上皮细胞培养液中补充 IGF-Ⅰ，
170 发现其可单独通过影响关键激酶及调节因子基因的转录来调控乳蛋白合成。3)促进动物体内
171 营养物质向乳腺的分配。例如，IGF-Ⅰ能通过增加 MBF 来促进泌乳奶牛乳汁的分泌[63]。

172 2.4 GH

173 GH 是由动物脑垂体前叶嗜酸性细胞产生的一种不含糖的单链多肽，由 191 个氨基酸构
174 成。GH 在哺乳动物乳腺发育和泌乳维持方面同样具有促进作用。Eppard 等[64]发现，脑垂体
175 中 GH 浓度与奶牛泌乳量呈正相关。GH 可以显著促进离体奶牛乳腺上皮细胞系中 α_{s1}–酪蛋
176 白和 α–乳白蛋白 mRNA 的表达[65]。用 GH 处理泌乳早期奶牛，产奶量与对照组相比提高了
177 36%[66]。Flint 等[67]同时抑制大鼠 PRL 和 GH 并给予外源 GH 处理，发现泌乳量显著增加，
178 证实 GH 在促进乳蛋白合成方面具有独立的调控作用。

179 GH 促进泌乳的途径大致分为 2 类：一是 GH 通过与其受体(GHR)结合而直接作用于乳
180 腺上皮细胞[68–69]。GHR 是单次跨膜蛋白质，属于Ⅰ类细胞因子受体超家族。Glimm 等[70]运
181 用 Northern 杂交发现了奶牛乳腺中 GHR 的存在，并证实 *GHR* 基因主要在腺泡上皮细胞中
182 表达。二是 GH 通过刺激肝脏细胞产生 IGF-Ⅰ，进而通过其内分泌和旁分泌的介导发挥作

chinaXiv:201711.00575v1

183 用[71]。Kleinberg 等[72]发现 GH 可以促进乳腺组织自身 *IGF-Ⅰ* mRNA 的表达。因此，GH 促
184 进乳蛋白合成的作用机制与 IGF-Ⅰ相类似，包括：1)促进乳腺细胞的增殖和发育[73]。GH 可
185 以诱导小鼠乳腺腺泡的发育[74]。青年母牛注射 GH 后乳腺细胞数增加了近 50%[75]。2)促进
186 乳蛋白合成相关基因的转录和翻译。Hayashi[53]发现，GH 介导 PI3K-Akt 通路和胞外信号调
187 节激酶(extracellular signal regulated kinases,ERK)通路影响胞内 mTOR 的磷酸化。Malewski
188 等[76]发现，GH 通过 JAK-STAT5 信号通路促进乳蛋白基因的表达。3)促进体内营养物质向
189 乳腺的分配[77]。一方面，GH 通过调节其他组织的代谢过程满足奶牛泌乳的需求。Knapp 等
190 [78]指出，GH 可以提高肝脏糖异生和氧化速率来支持乳蛋白合成的能量需要。另一方面，GH
191 通过提高 MBF 促进乳腺对前提物的提取。Chaiyabutr 等[79]发现，注射 GH 可以改变奶牛的
192 MBF。
193 2.5 GLN
194 GLN 是一种由胰腺胰岛 α 细胞分泌、29 个氨基酸构成的直链多肽。与 INS 相反，GLN
195 是一种促进分解代谢并增加血糖浓度的激素，其可以通过刺激磷酸化酶促进肝脏对循环氨基
196 酸的摄取和利用。已有研究证实 GLN 对乳蛋白合成有抑制作用，例如：Bobe 等[80]发现，无
197 论限制饲喂还是自由饲喂，给泌乳奶牛静脉灌注 GLN 均极显著降低了乳蛋白产量；She 等[81]
198 给产后 21 d 的奶牛连续 14 d 静脉灌注 GLN，乳产量显著降低。
199 有报道奶牛泌乳的发动与循环 GLN 浓度升高有一定的关系[82]。Donkin 等[83]指出，GLN
200 可以促使肝脏摄取更多的氨基酸用于糖异生和尿素循环，因此肝脏游离氨基酸浓度下降，从
201 而降低了乳蛋白产量。以往的研究很少关注 GLN 对乳蛋白合成的具体影响，但有趣的是，
202 单一 EAA 缺乏试验多数情况下观察到了 INS 和 GLN 浓度的同时升高，目前还不清楚 GLN
203 浓度升高是否会干扰 INS 对乳蛋白合成的促进作用，有关这方面的内容值得进一步探究。
204 3 小结与展望
205 综上所述，氨基酸及其构成可以作为信号分子参与各种代谢过程。PRL、INS、IGF-Ⅰ、
206 GH 和 GLN 在调控乳蛋白合成方面具有重要作用，其分泌受到氨基酸供给的调节。关于氨
207 基酸构成影响激素分泌及激素影响乳蛋白合成的机制，目前的研究虽建立了一定基础，但还
208 不是十分明确。未来的研究可采用体外法从分子水平关注这 2 个方面，重点是已经报道的几
209 种信号氨基酸。其结果有助于构建氨基酸影响乳蛋白合成的神经内分泌调控网络，为探索饲

chinaXiv:201711.00575v1

ChinaXiv合作期刊

210 粮理想氨基酸构成及提高奶牛氮泌乳转化效率提供一定的帮助。

211 参考文献：

212 [1] WEEKES T L,LUIMES P H,CANT J P.Responses to amino acid imbalances and deficiencies
213 in lactating dairy cows[J].Journal of Dairy Science,2006,89(6):2177–2187.

214 [2] DOEPEL L,LAPIERRE H.Changes in production and mammary metabolism of dairy cows
215 in response to essential and nonessential amino acid infusions[J].Journal of Dairy
216 Science,2010,93(7):3264–3274.

217 [3] KAPOOR A C,GUPTA Y P.Biological evaluation of soybean protein and effect of amino
218 acid supplementation[J].Journal of Food Science,1975,40(6):1162–1164.

219 [4] CLARK R M,CHANDLER P T,PARK C S.Limiting amino acids for milk protein synthesis
220 by bovine mammary cells in culture[J].Journal of Dairy Science,1978,61(4):408–413.

221 [5] HANIGAN M D,FRANCE J,CROMPTON L A,et al.Evaluation of a representation of the
222 limiting amino acid theory for milk protein synthesis[M]//MCNAMARA J P,FRANCE J,BEEVER
223 D E.Modelling nutrient utilization in farm animals.Wallingford:CABI,2000:127–144.

224 [6] BEQUETTE B J,HANIGAN M D,CALDER A G,et al.Amino acid exchange by the
225 mammary gland of lactating goats when histidine limits milk production[J].Journal of Dairy
226 Science,2000,83(4):765–775.

227 [7] APPUHAMY J A D R N,KNOEBEL N A,NAYANANJALIE W A D,et al.Isoleucine and
228 leucine independently regulate mTOR signaling and protein synthesis in MAC-T cells and bovine
229 mammary tissue slices[J].The Journal of Nutrition,2012,142(3):484–491.

230 [8] EIF J,NILSSON D,TENSON T,et al.Selective charging of tRNA isoacceptors explains
231 patterns of codon usage[J].Science,2003,300(5626):1718–1722.

232 [9] KIMBALL S R,JEFFERSON L S,NGUYEN H V,et al.Feeding stimulates protein synthesis
233 in muscle and liver of neonatal pigs through an mTOR-dependent process[J].American Journal of
234 Physiology:Endocrinology and Metabolism,2000,279(5):E1080–E1087.

235 [10] PROUD C G.eIF2 and the control of cell physiology[J].Seminars in Cell & Developmental
236 Biology,2005,16(1):3–12.

chinaXiv:201711.00575v1

ChinaXiv合作期刊

237 [11] FUKUMOR R,YOKOTANI A,SUGINO T,et al.Effects of amino acids infused into the vein
238 on ghrelin-induced GH,insulin and glucagon secretion in lactating cows[J].Animal Science
239 Journal,2011,82(2):267–273.
240 [12] ISHIZUKA N,TANAKA K,SUZUKI Y,et al.Masked function of amino acid sensors on
241 pancreatic hormone secretion in ventromedial hypothalamic (VMH) lesioned rats with marked
242 hyperinsulinemia[J].Obesity Research & Clinical Practice,2012,6(3):e225–e232.
243 [13] LEMOSQUET S,DELAMAIRE E,LAPIERRE H,et al.Effects of glucose,propionic acid,and
244 nonessential amino acids on glucose metabolism and milk yield in Holstein dairy cows[J].Journal
245 of Dairy Science,2009,92(7):3244–3257.
246 [14] BERTHIAUME R,THIVIERGE M C,PATTON R A,et al.Effect of ruminally protected
247 methionine on splanchnic metabolism of amino acids in lactating dairy cows[J].Journal of Dairy
248 Science,2006,89(5):1621–1634.
249 [15] KIM C H,KIM T G,CHOUNG J J,et al.Effects of intravenous infusion of amino acids and
250 glucose on the yield and concentration of milk protein in dairy cows[J].Journal of Dairy
251 Research,2001,68(1):27–34.
252 [16] 陈智梅.不同氨基酸模式对奶牛 α-酪蛋白合成和激素分泌及脂肪合成影响的研究[D].
253 硕士学位论文.呼和浩特:内蒙古农业大学,2009.
254 [17] KUHARA T,IKEDA S,OHNEDA A,et al.Effects of intravenous infusion of 17 amino acids
255 on the secretion of GH,glucagon,and insulin in sheep[J].American Journal of
256 Physiology:Endocrinology and Metabolism,1991,260(1):E21–E26.
257 [18] XIAO F,YU J J,GUO Y J,et al.Effects of individual branched-chain amino acids
258 deprivation on insulin sensitivity and glucose metabolism in
259 mice[J].Metabolism,2014,63(6):841–850.
260 [19] BRAMELD J M,GILMOUR R S,BUTTERY P J.Glucose and amino acids interact with
261 hormones to control expression of insulin-like growth factor-Ⅰ and growth hormone receptor
262 mRNA in cultured pig hepatocytes[J].The Journal of Nutrition,1999,129(7):1298–1306.
263 [20] KELLY A,LI C,GAO Z,et al.Glutaminolysis and insulin secretion:from bedside to bench

chinaXiv:201711.00575v1

264 and back[J].Diabetes,2002,51(Suppl.3):S421–S426.
265 [21] LI C H,BUETTGER C,KWAGH J,et al.A signaling role of glutamine in insulin
266 secretion[J].The Journal of Biological Chemistry,2004,279(14):13393–13401.
267 [22] 马秀玲.精氨酸对肝脏 IGF-I 分泌的调控及其促进免疫作用机制的研究[D].博士学位论
268 文.天津:中国人民解放军军事医学科学院,2003.
269 [23] PONCET N,TAYLOR P M.The role of amino acid transporters in nutrition[J].Current
270 Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care,2013,16(1):57–65.
271 [24] TAYLOR P M.Role of amino acid transporters in amino acid sensing[J].The American
272 Journal of Clinical Nutrition,2014,99(1):223S–230S.
273 [25] 王建发.乳脂肪和乳蛋白主要前体物对 DCAPCs 中 GH 和 PRL 的影响及机制研究[D].
274 博士学位论文.长春:吉林大学,2013.
275 [26] ZARRIN M,WELLNITZ O,BRUCKMAIER R M.Conjoint regulation of glucagon
276 concentrations via plasma insulin and glucose in dairy cows[J].Domestic Animal
277 Endocrinology,2015,51:74–77.
278 [27] BERTHIAUME R,THIVIERGE C,LOBLEY G E,et al.Effect of a jugular infusion of
279 essential amino acids on splanchnic metabolism in dairy cows fed a protein deficient
280 diet[J].Journal of Dairy Science,2002,85(Suppl.1):72–73.
281 [28] GARCÍA A,ALVAREZ C V,SMITH R G,et al.Regulation of *PIT*-1 expression by ghrelin
282 and GHRP-6 through the GH secretagogue receptor[J].Molecular
283 Endocrinology,2001,15(9):1484–1495.
284 [29] CANT J R,BERTHIAUME R,LAPIERRE H,et al.Responses of the bovine mammary
285 glands to absorptive supply of single amino acids[J].Canadian Journal of Animal
286 Science,2003,83(3):341–355.
287 [30] 吴慧慧,刘建新,张才乔.反刍动物泌乳期的营养分配及其调控机制[J].中国畜牧杂
288 志,2005,41(5):64–66.
289 [31] HANIGAN M D,CALVERT C C,DEPETERS E J,et al.Kinetics of amino acid extraction
290 by lactating mammary glands in control and sometribove-treated Holstein cows[J].Journal of

chinaXiv:201711.00575v1

291 Dairy Science,1992,75(1):161–173.
292 [32] 杨建英,张勇法,王艳玲,等.大豆黄酮对奶牛产奶量和乳中常规成分的影响[J].饲料研
293 究,2005(6):30–31.
294 [33] 佟慧丽,高学军,李庆章,等.胰岛素、催乳素对奶山羊乳腺上皮细胞泌乳功能的影响[J].
295 畜牧兽医学报,2008,39(6):721–725.
296 [34] BOUTINAUD M,LOLLIVIER V,FINOT L,et al.Mammary cell activity and turnover in
297 dairy cows treated with the prolactin-release inhibitor quinagolide and milked once
298 daily[J].Journal of Dairy Science,2012,95(1):177–187.
299 [35] 苗培,杨国宇,惠永华.催乳素及其受体对乳腺发育研究进展[J].畜牧兽医杂
300 志,2007,26(1):36–38.
301 [36] LACASSE P,LOLLIVIER V,BRUCKMAIER R M,et al.Effect of the prolactin-release
302 inhibitor quinagolide on lactating dairy cows[J].Journal of Dairy Science,2011,94(3):1302–1309.
303 [37] JAHCHAN N S,WANG D,BISSELL M J,et al.SnoN regulates mammary gland
304 alveologenesis and onset of lactation by promoting prolactin/Stat5
305 signaling[J].Development,2012,139(17):3147–3156.
306 [38] DEVITO W J,STONE S.Ethanol inhibits prolactin-induced activation of the JAK/STAT
307 pathway in cultured astrocytes[J].Journal of Cellular Biochemistry,1999,74(2):278–291.
308 [39] 文静,卜登攀,王建发,等.激素调控乳蛋白合成的作用及其分子机制[J].华北农学
309 报,2012,27(Suppl.1):111–115.
310 [40] VIÑA J,PUERTES I R,SAEZ G T,et al.Role of prolactin in amino acid uptake by the
311 lactating mammary gland of the rat[J].FEBS Letters,1981,126(2):250–252.
312 [41] 生冉,闫素梅.催乳素与其他激素对乳腺内乳成分合成的协同调节作用[J].动物营养学
313 报,2014,26(6):1435–1443.
314 [42] SPORNDLY E.Effects of diet on milk composition and yield of dairy cows with specical
315 emphasis on milk protein content[J].Swedish Journal of Agricultural Research,1989,19(2):99–106.
316 [43] MACKLE T R,DWYER D A,INGVARTSEN K L,et al.Effects of insulin and postruminal
317 supply of protein on use of amino acids by the mammary gland for milk protein

chinaXiv:201711.00575v1

318 synthesis[J].Journal of Dairy Science,2000,83(1):93–105.
319 [44] ANTHONY J C,LANG C H,CROZIER S J,et al.Contribution of insulin to the translational
320 control of protein synthesis in skeletal muscle by leucine[J].American Journal of
321 Physiology:Endocrinology and Metabolism,2002,282(5):E1092–E1101.
322 [45] MENZIES K K,LEFÈVRE C,MACMILLAN K L,et al.Insulin regulates milk protein
323 synthesis at multiple levels in the bovine mammary gland[J].Functional & Integrative
324 Genomics,2009,9(2):197–217.
325 [46] APPUHAMY J A D R N.Regulatory roles of essential amino acids,energy,and insulin in
326 mammary cell protein synthesis[D].Ph.D.Thesis.Virginia:Virginia Polytechnic Institute and State
327 University,2010.
328 [47] AKERS R M.Major advances associated with hormone and growth factor regulation of
329 mammary growth and lactation in dairy cows[J].Journal of Dairy Science,2006,89(4):1222–1234.
330 [48] MAGNUSON B,EKIM B,FINGAR D C.Regulation and function of ribosomal protein S6
331 kinase (S6K) within mTOR signalling networks[J].Biochemical Journal,2012,441(1):1–21.
332 [49] FINGAR D C,SALAMA S,TSOU C,et al.Mammalian cell size is controlled by mTOR and
333 its downstream targets S6K1 and 4EBP1/eIF4E[J].Genes &
334 Development,2002,16(12):1472–1487.
335 [50] WANG X M,PROUD C G.The mTOR pathway in the control of protein
336 synthesis[J].Physiology,2006,21(5):362–369.
337 [51] LEMAY D G,NEVILLE M C,RUDOLPH M C,et al.Gene regulatory networks in
338 lactation:identification of global principles using bioinformatics[J].BMC Systems
339 Biology,2007,1:56.
340 [52] 王皓宇,秦彤,郝海生,等.胰岛素对体外培养奶牛乳腺上皮细胞乳蛋白、乳脂肪合成相关
341 基因 mRNA 表达的影响[J].畜牧兽医学报,2013,44(5):710–718.
342 [53] HAYASHI A A.Regulation of protein synthesis in the mammary
343 gland[D].Ph.D.Thesis.Palmerston North:Massey University,2007.
344 [54] ROSE M T,WEEKES T E C,ROWLINSON P.Correlation of blood and milk components

chinaXiv:201711.00575v1

345 with the milk yield response to bovine somatotropin in dairy cows[J].Domestic Animal
346 Endocrinology,2005,28(3):296–307.
347 [55] PROSSER C G,FLEET I R,CORPS A N,et al.Increase in milk secretion and mammary
348 blood flow by intra-arterial infusion of insulin-like growth factor-Ⅰ into the mammary gland of
349 the goat[J].Journal of Endocrinology,1990,126(3):437–443.
350 [56] WALL E H,MCFADDEN T B.The effects of milk removal or four-times-daily milking on
351 mammary expression of genes involved in the insulin-like growth factor-Ⅰ axis[J].Journal of
352 Dairy Science,2010,93(9):4062–4070.
353 [57] JONES R A,CAMPBELL C I,GUNTHER E J,et al.Transgenic overexpression of IGF-IR
354 disrupts mammary ductal morphogenesis and induces tumor
355 formation[J].Oncogene,2007,26(11):1636–1644.
356 [58] FORSYTH I A.The insulin-like growth factor and epidermal growth factor families in
357 mammary cell growth in ruminants:action and interaction with hormones[J].Journal of Dairy
358 Science,1996,79(6):1085–1096.
359 [59] SAMANI A A,YAKAR S,LEROITH D,et al.The role of the IGF system in cancer growth
360 and metastasis:overview and recent insights[J].Endocrine Reviews,2007,28(1):20–47.
361 [60] DENLEY A,CARROLL J M,BRIERLEY G V,et al.Differential activation of insulin
362 receptor substrates 1 and 2 by insulin-like growth factor-activated insulin receptors[J].Molecular
363 and Cellular Biology,2007,27(10):3569–3577.
364 [61] BURGOS S A,CANT J P.IGF-1 stimulates protein synthesis by enhanced signaling
365 through mTORC1 in bovine mammary epithelial cells[J].Domestic Animal
366 Endocrinology,2009,38(4):211–221.
367 [62] 季昀,庞学燕,田青,等.生长激素和胰岛素样生长因子Ⅰ对奶牛乳蛋白合成关键激酶及
368 调节因子 mRNA 表达量的影响[J].动物营养学报,2013,25(1):198–207.
369 [63] 王春阳,王秋芳.胰岛素样生长因子与泌乳[J].动物医学进展,1999,20(1):16–19.
370 [64] EPPARD P J,BAUMAN D E,MCCUTCHEON S N.Effect of dose of bovine growth
371 hormone on lactation of dairy cows[J].Journal of Dairy Science,1985,68(5):1109–1115.

chinaXiv:201711.00575v1

ChinaXiv合作期刊

372 [65] JOHNSON T L,FUJIMOTO B A S,JIMÉNEZ-FLORES R,et al.Growth hormone alters
373 lipid composition and increases the abundance of casein and lactalbumin mRNA in the MAC-T
374 cell line[J].Journal of Dairy Research,2010,77(2):199–204.
375 [66] MACRINA A L,KAUF A C W,KENSINGER R S.Effect of bovine somatotropin
376 administration during induction of lactation in 15-month-old heifers on production and
377 health[J].Journal of Dairy Science,2011,94(9):4566–4573.
378 [67] FLINT D J,GARDNER M.Evidence that growth hormone stimulates milk synthesis by
379 direct action on the mammary gland and that prolactin exerts effects on milk secretion by
380 maintenance of mammary deoxyribonucleic acid content and tight junction
381 status[J].Endocrinology,1994,135(3):1119–1124.
382 [68] TONNER E,QUARRIE L,TRAVERS M,et al.Does an IGF-binding protein (IGFBP)
383 present in involuting rat mammary gland regulate apoptosis?[J].Progress in Growth Factor
384 Research,1995,6(2/3/4):409–414.
385 [69] ILKBAHAR Y N,THORDARSON G,CAMARILLO I G,et al.Differential expression of the
386 growth hormone receptor and growth hormone-binding protein in epithelia and stroma of the
387 mouse mammary gland at various physiological stages[J].Journal of
388 Endocrinology,1999,161(1):77–87.
389 [70] GLIMM D R,BARACOS V E,KENNELLY J J.Molecular evidence for the presence of
390 growth hormone receptors in the bovine mammary gland[J].Journal of
391 Endocrinology,1990,126(3):R5–R8.
392 [71] SAKAMOTO K,YANO T,KOBAYASHI T,et al.Growth hormone suppresses the
393 expression of IGFBP-5,and promotes the IGF-I-induced phosphorylation of Akt in bovine
394 mammary epithelial cells[J].Domestic Animal Endocrinology,2007,32(4):260–272.
395 [72] KLEINBERG D L,RUAN W F,CATANESE V,et al.Non-lactogenic effects of growth
396 hormone on growth and insulin-like growth factor-Ⅰ messenger ribonucleic acid of rat mammary
397 gland[J].Endocrinology,1990,126(6):3274–3276.
398 [73] BALDI A,MODINA S,CHELI F,et al.Bovine somatotropin administration to dairy goats in

chinaXiv:201711.00575v1

ChinaXiv合作期刊

399 late lactation:effects on mammary gland function,composition and morphology[J].Journal of
400 Dairy Science,2002,85(5):1093–1102.
401 [74] KUMARESAN P,TURNER C W.Effect of growth hormone and thyroxine on mammary
402 gland growth in the rat[J].Journal of Dairy Science,1965,48(5):592–595.
403 [75] RADCLIFF R P,VANDEHAAR M J,CHAPIN L T,et al.Effects of diet and injection of
404 bovine somatotropin on prepubertal growth and first-lactation milk yields of Holstein
405 cows[J].Journal of Dairy Science,2000,83(1):23–29.
406 [76] MALEWSKI T,GAJEWSKA M,ŻEBROWSKA T,et al.Differential induction of
407 transcription factors and expression of milk protein genes by prolactin and growth hormone in the
408 mammary gland of rabbits[J].Growth Hormone & IGF Research,2002,12(1):41–53.
409 [77] MOLENTO C F M,BLOCK E,CUE R I,et al.Effects of insulin,recombinant bovine
410 somatotropin,and their interaction on insulin-like growth factor-Ⅰ secretion and milk protein
411 production in dairy cows[J].Journal of Dairy Science,2002,85(4):738–747.
412 [78] KNAPP J R,FREETLY H C,REIS B L,et al.Effects of somatotropin and substrates on
413 patterns of liver metabolism in lactating dairy cattle[J].Journal of Dairy
414 Science,1992,75(4):1025–1035.
415 [79] CHAIYABUTR N,BOONSANIT D,CHANPONGSANG S.Effects of cooling and
416 exogenous bovine somatotropin on hematological and biochemical parameters at different stages
417 of lactation of crossbred Holstein Friesian cow in the tropics[J].Asian-Australasian Journal of
418 Animal Sciences,2011,24(2):230–238.
419 [80] BOBE G,HIPPEN A R,SHE P,et al.Effects of glucagon infusions on protein and amino acid
420 composition of milk from dairy cows[J].Journal of Dairy Science,2009,92(1):130–138.
421 [81] SHE P,HIPPEN A R,YOUNG J W,et al.Metabolic responses of lactating dairy cows to
422 14-day intravenous infusions of glucagon[J].Journal of Dairy Science,1999,82(6):1118–1127.
423 [82] SARTIN J L,CUMMINS K A,KEMPPAINEN R J,et al.Glucagon,insulin,and growth
424 hormone responses to glucose infusion in lactating dairy cows[J].American Journal of
425 Physiology:Endocrinology and Metabolism,1985,248(1):E108–E114.

chinaXiv:201711.00575v1

ChinaXiv合作期刊

426 [83] DONKIN S S,ARMENTANO L E.Insulin and glucagon regulation of gluconeogenesis in
427 preruminating and ruminating bovine[J].Journal of Animal Science,1995,73(2):546–551.

428 Recent Advances in Regulating Milk Protein Synthesis by Interaction of Amino Acid Supply and
429 Endocrine

430 XU Lianbin LIN Xueyan HU Zhiyong WANG Yun WANG Zhonghua*

431 (*College of Animal Science and Technology*, *Shandong Agricultural University*, *Tai'an* 271018,
432 *China*)

433 Abstract: Limiting amino acid is one of hot topics in dairy cows studies. Previous researches, both
434 *in vitro* and *in vivo*, showed that amino acid supply and profile played a major role in milk protein
435 synthesis by endocrine and intracellular signaling pathways rather than substrate. Focusing on the
436 influencing factors of milk protein synthesis, this paper reviews the regulation of amino acid
437 supply, hormone secretion and their interaction on milk protein synthesis, which might provide a
438 theoretical reference for elucidating the pathways of milk protein synthesis affected by amino acid
439 supply.

440 Key words: amino acid; endocrine; regulation of interaction; milk protein synthesis; recent
441 advances

chinaXiv:201711.00575v1

*Corresponding author, professor, E-mail: zhwang@sdau.edu.cn (责任编辑 菅景颖)